

26、W2189-02

## METHOD OF PRODUCING OILY MEDICINE CONTAINING COMPOSITION

**Publication number:** JP2001316248

**Publication date:** 2001-11-13

**Inventor:** NISHINO KUNIHIRO; ANDO EISHIN

**Applicant:** EISAI CO LTD

**Classification:**

- international: **A61K9/18; A61K31/355; A61K47/04; A61K47/24;  
A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38;  
A61P3/02; A61K9/18; A61K31/352; A61K47/02;  
A61K47/24; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36;  
A61K47/38; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/18;  
A61K31/355; A61K47/04; A61K47/24; A61K47/32;  
A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/02**

- european:

**Application number:** JP20010053246 20010228

**Priority number(s):** JP20010053246 20010228; JP20000051035 20000228

**Report a data error here**

### Abstract of JP2001316248

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method of producing a solid preparation of an oily medicine of high quality with excellent uniformity. **SOLUTION:** An oily medicine is emulsified in water with a water-soluble polymer or a surfactant and solidified by allowing the emulsion to be absorbed to a powdery substance.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-316248  
(P2001-316248A)

(43) 公開日 平成13年11月13日 (2001. 11. 13)

(51) IntCl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターム* (参考)
A 6 1 K 9/18		A 6 1 K 9/18	4 C 0 7 6
31/355		31/355	4 C 0 8 6
47/04		47/04	
47/24		47/24	
47/32		47/32	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-53246(P2001-53246)  
 (22) 出願日 平成13年2月28日(2001. 2. 28)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-51035(P2000-51035)  
 (32) 優先日 平成12年2月28日(2000. 2. 28)  
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217  
 エーザイ株式会社  
 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 (72) 発明者 西野 邦宏  
 群馬県前橋市東善町120-5  
 (72) 発明者 安藤 英信  
 群馬県高崎市和田町7-13 ハロハイツ  
 203  
 Fターム(参考) 4C076 AA33 BB01 CC23 DD08 DD26  
 DD27 DD29 DD63 DD67 EE16F  
 EE31 EE31F EE32 EE32F  
 EE38 FF03 GG01  
 4C086 AA01 AA02 BA09 MA03 MA05  
 MA34 ZC29

(54) 【発明の名称】 油状薬物含有組成物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】均一性に優れた高品質の油状薬物の固形製剤の製造方法を提供する。

【解決手段】油状薬物を水溶性高分子物質又は界面活性剤により水中に乳化後、粉末に吸着して固形化することによって、上記の課題を解決できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】油状薬物を水溶性高分子物質又は界面活性剤により水中に乳化後、粉末に吸着して固形化する油状薬物含有組成物の製造方法。

【請求項2】油状薬物がdl- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸dl- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\alpha$ -トコフェロール及び酢酸d- $\alpha$ -トコフェロールから選ばれる1種以上である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】水溶性高分子物質がメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンから選ばれる1種以上である請求項1記載の製造方法。

【請求項4】界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及びレシチンから選ばれる1種以上である請求項1記載の製造方法。

【請求項5】吸着粉末が軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、乳糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上である請求項1記載の製造方法。

【請求項6】油状薬物1重量部に対し、水溶性高分子物質又は界面活性剤0.01～1重量部である請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は油状薬物含有組成物の製造方法に関する。さらに詳しくは粒子径による含量変動の小さい油状薬物含有組成物の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】医薬品の有効性、安全性を確保するためには、薬物が製剤中において均一に含有されていることが重要である。このため薬物の製剤中の均一化について多くの研究がなされている。薬物が親水性の高いものであれば、液剤はもとより散剤、顆粒、錠剤、ペースト等多くの剤型で均一性の高い製剤を製造することが可能になっている。

【0003】しかし、薬物が油状の物質である場合には、通常使用される親水性の高い賦形剤を使って散剤や顆粒剤等、固形製剤化すると、表面に油状物質が染み出し医薬品としては不適格な外観を呈したり、粉体同士が付着し均一性が損なわれたりしてしまう。そのため、油状薬物をエチルアルコール等の有機溶媒やショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤で希釈して、無水ケイ酸等の金属成分に吸着させて粉末にしたり、さらに必要に応じて造粒を行うという工夫がなされている。しかしこの場合も、有機溶媒には引火や爆発、作業中に人が吸入する等

の危険性があるため、細心の注意を払う必要がある。また、界面活性剤には配合によっては変色を生じるという問題がある。さらに、金属系の吸着剤を使用すると、造粒する際に摩擦によって変色する場合もある。この様に均一性を確保しつつ、油状薬物を固形製剤化する技術は、未だ確立されているとは言い難いのが現状である。

【0004】油状薬物としてはテプレノン、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等が知られている。例えばビタミンEは抗酸化作用、血流促進作用等を有する物質であり、医薬品、医薬品添加物、食品、食品添加物、飼料添加物として広く用いられている。ビタミンEには多くの同族体や誘導体があるが、その多くは室温で油状であるため、均一性に優れた固形製剤を製造するのは困難である。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記のように、均一性に優れた油状薬物の固形製剤を得る技術は、未だ確立されていない。したがって、煩雑な作業や危険な工程を含まず、均一性に優れた高品質の油状薬物の固形製剤の製造方法を開発することが常に求められていた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】このような現状に鑑み本発明者らは、油状薬物を粉末化した場合の含量均一性を高める、即ち、粉末粒子径の違いによる油状薬物の含量のばらつきを小さくして、高品質な油状薬物含有組成物を提供すべく鋭意検討を行った結果、以下に示す構成により、課題を解決できることを見出し、本発明を完成させた。

【0007】すなわち本発明は、油状薬物を水溶性高分子物質又は界面活性剤により水中に乳化後、粉末に吸着して固形化する油状薬物含有組成物の製造方法である。本発明において油状薬物とは、常温で液体であり、水に不溶性の生理活性物質であり、例えばテプレノン、インドメタシン・ファルネシル、メナテトレノン、フィトナジオン、ビタミンA油、フェニペントール、ビタミンD、ビタミンE等である。ビタミンEには種々の同族体、誘導体があるが、常温で液状であれば特に限定されない。例えばdl- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸dl- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール等を挙げることができる。好ましくは酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール及びd- $\alpha$ -トコフェロールである。

【0008】本発明において水溶性高分子物質とは、油状薬物を水中に乳化できるものを意味し、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。また、これらを2種以上組み合わせ使用することができる。

【0009】本発明において界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアerylエー

テル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、モノオレイン酸ソルビタン、レシチン等を挙げることができる。これら界面活性剤の中には重合度等により複数の種類が存在するものがあるが、油状薬物を乳化できるものであればよく、特に限定されない。

【0010】本発明において吸着粉末としては、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、乳糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等を挙げることができる。また、これら吸着粉末を2種類以上組み合わせ使用することができる。

【0011】本発明において油状薬物1重量部に対する親水性高分子物質又は界面活性剤の必要量は、用いる親水性高分子物質又は界面活性剤の種類により適宜選択できるが、通常は0.01~1重量部である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明に係る油状薬物の組成物の製造方法の一例として、ビタミンEを固化する方法について説明する。ヒドロキシプロピルセルロースを溶解した精製水に、ビタミンEを添加して十分に攪拌乳化させる。無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、コーンスターチ及び乳糖を十分に攪拌混合したものに、前記ビタミンE乳化液を攪拌しながら添加し、粉末・固化する。さらに必要によって水を加えて造粒してもよい。粉末または造粒物は乾燥し、必要により粉碎整粒して、ビタミンE含有組成物を得る。得られた組成物は、そのまま又はカプセル充填、打錠して使用する。

【0013】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

【0014】実施例1

軽質無水ケイ酸（商品名：アエロジール200）56g、低置換度ヒドロキシメチルセルロース189g、コーンスターチ104g及び乳糖1050gを20L攪拌造粒装置（商品名：SMV-20、カワタ製作所）の中で攪拌混合した。一方、ヒドロキシプロピルセルロース21gを溶解した精製水500mlに、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール70gを混合し、高速攪拌機で乳化した。前述の混合粉体を攪拌しながら、トコフェロール乳化液を加え、造粒後、50℃の乾燥機で2時間乾燥し、ビタミンE含有組成物を得た。

【0015】実施例2

軽質無水ケイ酸（商品名：アエロジール200）1.20kg、低置換度ヒドロキシメチルセルロース1.26kg、コーンスターチ1.98kg及び乳糖12.06kgを100L攪拌造粒装置（商品名：VG-100、パウレック社製）の中で攪拌混合した。

一方、ヒドロキシプロピルセルロース0.36kgを溶解した精製水4Lに、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール1.20kgを混合し、高速攪拌機で乳化した。前述の混合粉体を攪拌しながら、トコフェロール乳化液を加え、造粒後、50℃の乾燥機で2時間乾燥し、ビタミンE含有組成物を得た。

【0016】実施例3

軽質無水ケイ酸（商品名：アエロジール200）7.0kg、低置換度ヒドロキシメチルセルロース7.35kg、コーンスターチ11.55kg及び乳糖70.35kgを600L攪拌造粒装置（商品名：VG-600、パウレック社製）の中で攪拌混合した。一方、ヒドロキシプロピルセルロース2.1kgを溶解した精製水30Lに、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール7.0kgを混合し、高速攪拌機で乳化した。前述の混合粉体を攪拌しながら、トコフェロール乳化液を加え、造粒後、50℃の乾燥機で2時間乾燥し、ビタミンE含有組成物を得た。

【0017】

【発明の効果】本発明に係る油状薬物組成物は、油状薬物の含量が製造した粉体の粒子径に依存せず、ほぼ均一である。換言すると、本発明によって、油状薬物は特定の粒子径の粉体に偏在せず、小さい粒子から大きい粒子まで、単位重量当たりの油状薬物含量がほぼ均一な組成物を得ることができる。固形製剤中に薬物が均一に存在することは重要であるが、油状薬物に処理を加えず直接混合粉体に吸着させた場合には、粉体中に均一に分散させることは必ずしも容易ではない。本発明により得られる効果は極めて有用である。

【0018】以下に、本発明によって得られる効果を詳細に説明する。油状薬物の例として、ビタミンE（酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール）を用いた。

【0019】試験例1 組成物の粒度分布および粒度別薬物含量の測定

本願発明による方法（以下、乳化吸着法）を使い、表1に示す処方ではビタミンE組成物を製造した。造粒には20L攪拌造粒装置（商品名：SMV-20、カワタ製作所製）を使用し、525および575mlの2水準の精製水を加えて行った。また、比較例として表2に示す製法（以下、直接吸着法）でも同様に組成物を製造した。

【0020】

表1 処方

成分	含量(g)
酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール	70.0
アエロジール200	56.0
L-HPC (LH31)	189.0
コンスターチ	104.0
HPC-L	21.0
乳糖	1050.0
合計	1490.0

【0021】

表2 直接吸着法（比較例製法）

[混合]←アエロジール、L-HPC

↓

[吸着]←酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール(70℃)

↓

[混合]←コンスターチ、乳糖、HPC-L

↓

[造粒]←精製水

↓

[乾燥] 棚式乾燥機(50℃)

【0022】これらの組成物について造粒物の粒度を、  
日本工業規格の18、26、30、50、83、119及び140メッシュ\*

(4)

特開2001-316248

6

\* ユの篩いを測定した。また、ビタミンE含量をHPLC法で測定した。その結果を図1（乳化吸着法）および図2（直接吸着法）に示した。

【0023】乳化吸着法で製造した組成物では、ビタミンEの粒度別含量はほぼ一定であり、含量均一性は極めて良好であった。一方、直接吸着法で製造した組成物では、粒度によってビタミンE含量が変化し、特に造粒時に加えた精製水量が少ない場合には、粒度によって薬物含量は顕著に異なった。

10 【0024】

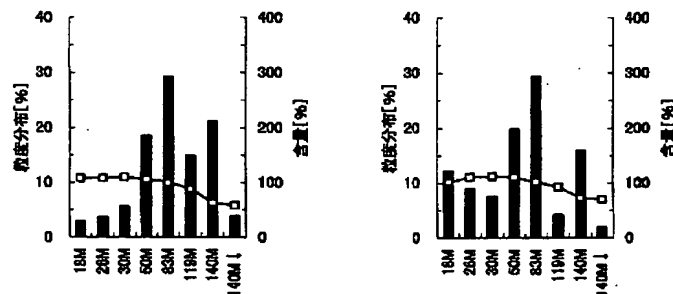
【図面の簡単な説明】

【図1】乳化吸着法で製造した組成物の粒度分布（棒グラフ）、粒度別ビタミンE含量（折れ線グラフ）を示す図である。

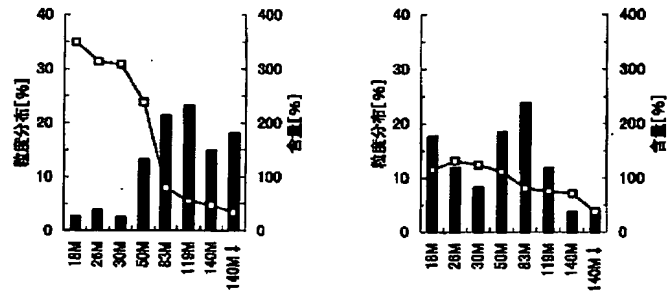
【図2】直接吸着法で製造した組成物の粒度分布（棒グラフ）、粒度別ビタミンE含量（折れ線グラフ）を示す図である。

20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		識別記号	F I	ターマート' (参考)
A 6 1 K	47/34	1 0 9	A 6 1 K 47/34	1 0 9
	47/36		47/36	
	47/38		47/38	
A 6 1 P	3/02		A 6 1 P 3/02	